



Rekomendacja nr 149/2024

z dnia 10 grudnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację

produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant

(kwas chenodeoksycholowy)

we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta.

Uzasadnienie rekomendacji

Dotychczas kwas chenodeoksycholowy (*chenodeoxycholic acid*, CDCA) we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta (*cerebrotendinous xanthomatosis*, CTX) trzykrotnie podlegał ocenie Agencji w zakresie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. W 2013 r. oceniono pozytywnie lek Xenbilox jako stosowany pozareregulacyjnie w analizowanym wskazaniu - zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji rekomendowali wydawanie zgody na refundację – wskazanie off label. W 2021 r. po raz pierwszy oceniano produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant, który został zarejestrowany jako lek sierocy we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgniastą w 2014 r. (dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej od 10.04.2017 r.), lek uzyskał wówczas pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa Agencji. Rejestracja produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant w chorobie rzadkiej pociągnęła za sobą wyłączność rynkową leku i w następstwie działań firmy aktualnie producent Leadiant ma wyłączne prawo do komercyjnej produkcji kwasu chenodeoksycholowego CDCA w Unii Europejskiej. W maju 2024 r. zakończyła się druga ocena zasadności refundacji produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant w leczeniu CTX w Agencji, lek uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa Agencji. Mając na uwadze znaczący wzrost kosztów refundacji na przestrzeni ostatnich kilku lat przy niskiej jakości dostępnych dowodów naukowych i przez to ograniczonym wnioskowaniu w zakresie oceny efektywności klinicznej zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali kontynuację refundacji ocenianej technologii za niezasadną.

Aktualna ocena nastąpiła po ponownym zleceniu Ministra Zdrowia przekazanym do Agencji w listopadzie 2024 r. W ramach oceny przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów

naukowych i wytycznych klinicznych względem przedstawionych w rekomendacji w maju 2024 r.

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych wytycznych praktyki klinicznej. Większość uprzednio odnalezionych dokumentów wytycznych wymienia stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jako jedyną opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu. Jeden z dokumentów wytycznych cytowany w rekomendacji nr 43/2024 (Stelten 2021) wskazuje również na możliwość terapii skojarzonej (kwas chenodeoksycholowy w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA) oraz metodę LDL-aferezy. Jednocześnie jedne zidentyfikowane w trakcie oceny z 2021 r. wytyczne (GLIA 2016) zalecają kwas chenodeoksycholowy oraz inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny), bez doprecyzowania miejsca inhibitorów reduktazy HMG-CoA w ścieżce terapeutycznej (tj. wytyczne nie określają czy inhibitory reduktazy HMG-CoA powinny być stosowane w monoterapii, czy jako leczenie uzupełniające).

W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono dwa badania retrospektywne (Yilmaz 2024) i (Salardaine 2024) oraz przegląd systematyczny (Camelo-Filho 2024) również oparty o badania o charakterze retrospektywnym. Dodatkowo na stronie clinicaltrials.gov zidentyfikowano wyniki randomizowanego badania RESTORE (III fazy) oceniającego skuteczność CDCA u dorosłych (w układzie naprzemiennym, kontrolowane placebo) i dzieci (badanie otwarte) z CTX. W populacji dorosłych wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść CDCA vs. placebo w zakresie zmiany stężenia 23S-pentolu w moczu, zmiany stężenia cholestanolu w osoczu oraz zmiany stężenia 7 α C4 w osoczu. Należy zaznaczyć, że wyniki badania RCT nie zostały opublikowane, a ocena skuteczności opiera się na surogatowych punktach końcowych. Pozostałe badania włączone do oceny potwierdzają wyniki przedstawione w trakcie poprzednich analiz w zakresie zmniejszenia stężenia cholestanolu w osoczu po leczeniu CDCA, a także poprawy i/lub stabilizacji objawów neurologicznych. Podczas gdy u jednych pacjentów występuje pełne wyleczenie w zakresie określonych objawów neurologicznych, u innych obserwuje się progresję i nasilenie objawów. Wg autorów badań odpowiedź na leczenie jest zmienna i zależna m.in. od czasu interwencji. Badania włączone do analizy w większości mają charakter retrospektywny, dotyczą nielicznych populacji pacjentów, mają krótkie okresy obserwacji, tym samym stanowią dowody z niższego poziomu wiarygodności, co przekłada się na ograniczone wnioskowanie.

W rekomendacji z maja 2024 r. uwzględniono także cztery rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianego produktu leczniczego (trzy pozytywne oraz jedną negatywną), w holenderskiej sugerowano negocjacje ceny, we francuskiej wskazano na niską korzyść kliniczną, mimo to zalecono stosowanie leku. Szkocka rekomendacja była negatywna ze względu na nieprzedłożenie informacji dotyczących produktu w ocenianym wskazaniu.

Oszacowany na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta preparatem Chenodeoxycholic acid Leadiant wynosi 682 000 PLN. Obserwuje się wzrost liczby pacjentów leczonych CDCA w ramach importu docelowego, co przekłada się na znaczne zwiększenie wydatków płatnika publicznego. Odnosząc się do poprzedniej oceny z 2021 r. należy wskazać, że zgodnie z danymi MZ, liczba pacjentów wzrosła z 5 (koszt refundacji 2 118 200 PLN) w 2020 r. do 14 w 2023 r. (9 548 000 PLN). Wg danych NFZ wydatki mogą być jeszcze wyższe – w 2023 r. leczono 17 pacjentów na kwotę 13,10 mln zł. Aktualnie brak jest danych dotyczących rzeczywistej liczby pacjentów z CTX, dla

których lek może być sprowadzany w kolejnych latach. Jednak wg szacunków eksperta ankietowanego przez Agencję na podstawie danych literaturowych sugerowana liczba chorych w Polsce mogłaby wynosić ok. 95. Tym samym populacja chorych i wpływ na budżet może znacznie przekraczać obecne wydatki.

Do czasu otrzymania przedmiotowego zlecenia do Agencji nie wpłynęło zlecenie na ocenę innego leku zawierającego tę samą substancję czynną, a leczenie przyczynowe nie jest dostępne, tak więc potrzeba zdrowotna tej populacji jest niezaspokojona.

Mając na uwadze powyższe oraz przesłane ponowne zlecenie oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista a także brak dostępnych w Europie odpowiedników ocenianego produktu leczniczego zawierających CDCA, w tym we wskazaniach off-label, uznano, że celem zabezpieczenia niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej tak wysoki koszt leczenia jest akceptowalny.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz zmianę Stanowiska Rady Przejrzystości w zakresie wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant w ocenianym wskazaniu.

Należy podkreślić że wyjątkowość rynkowa dla ocenianego produktu upłynie najprawdopodobniej w kwietniu 2027 r. i do tego czasu obniżenie kosztów leczenia wydaje się niemożliwe. W związku z powyższym warto nadmienić, aby w przypadku znacznego wzrostu liczby pacjentów, u których stosowany będzie oceniany lek rozważyć przejście na inny tryb refundacji, a nie opieranie się na imporcie docelowym.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde 250 mg we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Żółtakowatość mózgowo-ścięgnista (*cerebrotendinous xanthomatosis, CTX*) inaczej ksantomatoza mózgowo-rdzeniowa lub zespół Bogaerta-Scherera-Epsteina to rzadka choroba genetyczna, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Jej przyczyną jest mutacja genu 27- hydroksylazy sterolu (CYP27), w wyniku której dochodzi do deficytu enzymu (27- hydroksylazy sterolu), a w konsekwencji do zaburzeń syntezy kwasów żółciowych i spichrzania cholestanolu oraz cholesterolu w tkankach, głównie w ścięgnach (np. ścięgno Achillesa) i układzie nerwowym (mózdzek, pień mózgu, rdzeń kręgowy).

Schorzenie manifestuje się niespecyficznie poprzez różne objawy kliniczne: obustronna zaćma i przewlekła biegunka w dzieciństwie oraz zaburzenia neurologiczne w wieku dorosłym. Obraz kliniczny waha się od prawie bezobjawowego we wczesnym dzieciństwie do ciężkiej niepełnosprawności w wieku dorosłym. Pojawia się postępująca spastyczność i ataksja oraz zaburzenia mowy. Może wystąpić również neuropatia z zanikiem dystalnych mięśni, zaburzenia czucia, z objawem Babińskiego i porażeniem rzekomoopuszковым włóżcznie.

Markerem służącym do diagnostyki i monitorowania choroby jest stężenie cholestanolu w osoczu.

Wczesna diagnoza i leczenie mają zasadnicze znaczenie dla poprawy rokowania. Śmierć następuje zwykle w 4-6 dekadzie życia i powodowana jest przez zaburzenia neurologiczne lub zawał serca.

Szacuje się, iż choroba występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców, wg danych w populacji hiszpańskiej na 1/1 800 000. Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, na podstawie publikacji Pramparo i wsp. (2023) wskazał, iż częstość występowania choroby w populacji europejskiej (nie-fińskiej) wynosi 1/400 tys. osób rasy kaukaskiej, co sugerowałoby ok. 95 chorych w Polsce. Przytoczył także pracę Salen & Steiner (2017), w której wskazuje się, iż choroba, w populacji europejskiej, dotyka 1:135000- 1:461000 osób. Według publikacji Stelten i wsp. (2021), na świecie opisano > 400 przypadków tej choroby. Nie zidentyfikowano innych danych w zakresie częstości występowania choroby w Polsce.

Wg danych NFZ liczba pacjentów (niepowtarzający się numer PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: E75.5 – Inne zaburzenia spichrzania lipidów (rozpoznanie główne lub współistniejące) w latach 2018-I półrocze 2023 wynosi 614. Należy zaznaczyć, że do kodu ICD-10 E75.5 przypisana jest większa liczba jednostek chorobowych, tj. oprócz ocenianego wskazania także choroba Wolmana.

Alternatywna technologia medyczna

Dotychczas odnalezione wytyczne kliniczne oprócz stosowania kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) w monoterapii wskazują również na możliwość zastosowania terapii skojarzonej, tj. zastosowania CDCA w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA oraz metodę LDL- aferezy. Jednocześnie jedne zidentyfikowane w trakcie poprzednich ocen wytyczne zalecają kwas chenodeoksycholowy oraz inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny), bez doprecyzowania miejsca inhibitorów reduktazy HMG-CoA w ścieżce terapeutycznej (tj. wytyczne nie określają czy inhibitory reduktazy HMG-CoA powinny być stosowane w monoterapii, czy jako leczenie uzupełniające).

W opinii eksperta klinicznego wskazano, że jako alternatywę lub terapię dodaną można rozważyć statyny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Egzogenny kwas chenodeoksycholowy jest stosowany jako terapia zastępcza przy braku endogennego kwasu chenodeoksycholowego. Powoduje zmniejszenie produkcji cholestanolu i cholesterolu oraz produkcji atypowych alkoholi żółciowych i kwasów żółciowych poprzez przywrócenie inhibicji sprzężenia zwrotnego syntezy pierwotnych kwasów żółciowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Chenodeoxycholic acid Leadiant jest wskazany do stosowania w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (co objawia się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgna) u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat, i u osób dorosłych.

Lek Chenodeoxycholic acid Leadiant jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, jednak nie jest dostępny w obrocie. Poprzednie oceny ww. produktu leczniczego zostały przeprowadzone przez Agencję w lutym 2021 r. i w maju 2024 r.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku aktualizacji przeprowadzonego przeglądu systematycznego względem danych przedstawionych w rekomendacji nr 43/2024 r. odnaleziono:

- wyniki randomizowanego badania RESTORE na podstawie *clinicaltrials.gov*, którego celem jest ocena działania CDCA u dorosłych i dzieci z CTX. Badanie zostało przeprowadzone w 9 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych oraz 3 brazylijskich ośrodkach, w dwóch kohortach:
 - w populacji dorosłych: RCT trzeciej fazy, podwójnie zaślepienie, komparator: placebo (PLC), w układzie naprzemiennym wśród 13 pacjentów ≥ 16 r.ż., 6 pacjentów w sekwencji CDCA-PLC, 7 pacjentów w sekwencji PLC-CDCA), czas obserwacji: 16 tygodni,
 - w populacji pediatrycznej: badanie otwarte (*open-label dose titration study*) wśród 5 pacjentów w wieku ≥ 1 miesiąca życia oraz < 16 r.ż.. czas obserwacji: 24 tygodnie.
- Camelo-Filho 2024 – przegląd systematyczny, którego celem było przeanalizowanie częstości występowania, objawów klinicznych oraz opcji terapeutycznych polineuropatii wśród pacjentów z CTX, włączono 36 publikacji (w zakresie wszystkich analizowanych zagadnień, a nie opcji terapeutycznych), wyniki przeglądu przedstawiono w formie opisowej.
- Yilmaz 2024 – badanie retrospektywne przeprowadzone wśród 12 pacjentów w Turcji z potwierdzoną w badaniach genetycznych CTX, u których stosowano CDCA. Do badania włączono pacjentów z CTX w wieku od 7 do 32 lat, u których stwierdzono kliniczne objawy CTX i u których ostatecznie postawiono diagnozę w wyniku analizy genów. W okresie badania pacjenci nie przyjmowali innych produktów leczniczych poza CDCA. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła dziewięć miesięcy (od 4. do 17 miesięcy) w populacji pediatrycznej oraz siedem miesięcy (od 4. do 29 miesięcy) w populacji dorosłych.
- Salardaine 2024 – retrospektywna analiza kart 27 pacjentów z CTX, w tym 9 pediatrycznych oraz 18 dorosłych (CTX potwierdzona za pomocą badań genetycznych) z dwóch ośrodków z Francji, którego celem był opis zaburzeń poznawczych wśród pacjentów z CTX. Średni czas przyjmowania CDCA wynosił 1,1 roku ($\pm 3,4$ lat, zakres od 6 lat przed i 13 lat po pierwszej ocenie poznawczej). Pierwsza ocena poznawcza została przeprowadzona przed lub w trakcie pierwszego roku leczenia za pomocą CDCA wśród 21 z 27 pacjentów.

Skuteczność (kliniczna i praktyczna)

Badanie RESTORE (wg clinicaltrials.gov)

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- zmiana stężenia 23S-pentolu w moczu podczas dwóch okresów fazy podwójnie zaślepionej (różnica z obserwacji skumulowanych - wyniki z ostatniej obserwacji w porównaniu z parametrami wyjściowymi) [Log naturalny ng/ml]: 0,20 (SD=0,732) w grupie CDCA, 3,38 (SD=1,111) w grupie PLC, różnica istotna statystycznie (MD=-3,06; 95% CI: od -3,794 do -2,331; $p < 0,0001$).

Drugorzędowe punkty końcowe:

- zmiana stężenia cholestanolu w osoczu podczas dwóch okresów fazy podwójnie zaślepionej (różnica z obserwacji skumulowanych - wyniki z ostatniej obserwacji w porównaniu z parametrami wyjściowymi) [Log naturalny ng/ml]: -0,12 (SD=0,542) w grupie CDCA, 0,75 (SD=0,865) w grupie PLC, różnica istotna statystycznie (MD=-1,02; 95% CI: od -1,640 do -0,399; $p = 0,0083$),

- zmiana stężenia 7αC4 w osoczu podczas dwóch okresów fazy podwójnie zaślepionej (różnica z obserwacji skumulowanych - wyniki z ostatniej obserwacji w porównaniu z parametrami wyjściowymi) [Log naturalny ng/ml]: -0,08 (SD=0,717) w grupie CDCA, 3,60 (SD=0,742) w grupie PLC, różnica istotna statystycznie MD=-3,70; 95% CI: od -4,193 do -3,207; p<0,0001,
- odsetek uczestników, którzy otrzymali leczenie ratunkowe podczas dwóch okresów fazy podwójnie zaślepionej – dostępne dane dot. liczby uczestników, którzy otrzymali leczenie ratujące (wartości skumulowane): 1/13 w grupie CDCA, 8/13 w grupie PLC, różnica istotna statystycznie, p=0,0006.

Camelo-Filho 2024

W publikacji uwzględniono wyniki dotyczące leczenia za pomocą CDCA, a także inhibitorów HMG-CoA. Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu leczenie za pomocą CDCA wykazało potencjał w poprawie parametrów przewodnictwa nerwowego, chociaż odpowiedź była zmienna i zależna od czasu interwencji. Badanie wykazało, że wczesne rozpoczęcie leczenia za pomocą CDCA może znacznie poprawić rokowanie, zwłaszcza jeśli terapia rozpocznie się przed wystąpieniem znaczących objawów neurologicznych. Wyniki w zakresie leczenia za pomocą inhibitorów HMG-CoA są niespójne.

Yilmaz 2024

W badaniu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholestanolu do stężenia mieszczącego się w prawidłowym zakresie (0–6 µg/ml) po zastosowaniu CDCA:

- w populacji ogółem z 25,29 µg/ml (18,2–74,04 µg/ml) w momencie diagnozy do 3,63 µg/ml (2,08–12,6 µg/ml) w ostatnim pomiarze, p=0,005,
- w populacji pediatrycznej z 25,16 µg/ml (zakres 21,93–28,96 µg/ml) w momencie diagnozy do 2,72 (zakres 2,08–12,6 µg/ml) w ostatnim pomiarze, p=0,043,
- w populacji dorosłych z 29,83 µg/ml (18,2–74,04 µg/ml) w momencie diagnozy do 4,9 µg/ml (2,91–11 µg/ml) w ostatnim pomiarze, p=0,043.

Odnotowano istotny statystycznie wzrost w zakresie mediany masy ciała w populacji pediatrycznej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic przed leczeniem i po leczeniu za pomocą CDCA w zakresie pozostałych parametrów antropometrycznych: BMI, wskaźnik odchylenia standardowego masy ciała, wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu, wskaźnik odchylenia standardowego BMI SDS w populacji pediatrycznej.

Przy czym wyniki w zakresie istotności statystycznej różnicy w zakresie mediany wzrostu są niespójne (dotyczy populacji pediatrycznej, w zależności od miejsca w publikacji wyniki są przedstawione jako nieistotne bądź istotne statystycznie).

Drżenie rąk (w parkinsonizmie) występowało u 4/6 pacjentów pediatrycznych oraz 6/6 pacjentów dorosłych. W wyniku leczenia CDCA zaobserwowano pełne wyzdrowienie w tym zakresie u 5 pacjentów, częściowe wyzdrowienie u 3 pacjentów oraz progresję u 2 pacjentów.

Wysypka rumieniowata (ang. malar rash) występowała u 4/6 pacjentów pediatrycznych oraz 5/6 pacjentów dorosłych. Po zastosowaniu CDCA pełne wyzdrowienie w tym zakresie raportowano u 2 pacjentów, częściowe wyzdrowienie u 2 pacjentów, stabilizację u 3 pacjentów oraz progresję u 2 pacjentów.

Ataksja i niedowład spastyczny występowały u 3/6 pacjentów pediatrycznych oraz 5/6 pacjentów dorosłych. Po leczeniu CDCA zaobserwowano częściowe wyzdrowienie w zakresie ataksji u 2 pacjentów, stabilizację u 1 pacjenta oraz progresję u 3 pacjentów. W przypadku niedowładu spastycznego zaobserwowano częściowe wyzdrowienie u 2 pacjentów, stabilizację u 3 pacjentów oraz progresję u 1 pacjenta.

Drżenie tułowia (ang. truncal titubation; w parkinsonizmie) występowało u 1 pacjenta pediatrycznego, u którego zaobserwowano częściowe wyzdrowienie po leczeniu za pomocą CDCA.

Objawy neurologiczne nasiliły się u 2 pacjentów, którzy odmówili leczenia oraz u 1 pacjenta, który był najstarszy spośród włączonych do badania.

Salardaine 2024

W populacji dorosłych u 3 pacjentów zdiagnozowano demencję w okresie obserwacji. Każdy z tych pacjentów został zdiagnozowany i rozpoczął leczenie z powodu CTX po 50. roku życia. Objawy wystąpiły u nich między 8. a 42. rokiem życia. Średni czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia za pomocą CDCA wynosił u tych pacjentów 22,7 roku. Pacjenci z zaburzeniami poznawczymi, którzy nie doświadczyli pogorszenia funkcji poznawczych ani atrofii mózgu po 50. roku życia, zaczęli przyjmować CDCA w wieku około 30 lat, a zatem znacznie wcześniej niż trzej pacjenci, którzy doświadczyli demencji.

Czternastu pacjentów miało wykonane przynajmniej dwa pomiary MMSE (krótka skala oceny stanu psychicznego, ang. Mini-Mental State Evaluation) podczas okresu obserwacji. Tylko 2 pacjentów z 14 przyjmowało CDCA dłużej niż rok w trakcie pierwszej oceny MMSE. Wszyscy pacjenci byli leczeni za pomocą CDCA dłużej niż rok w trakcie ostatniego pomiaru MMSE.

U 3 pacjentów (3/14), u których zdiagnozowano demencję, wynik MMSE spadł o ponad 10 punktów między pierwszą a ostatnią oceną. U 1 pacjenta wynik MMSE spadł o 2 punkty w ciągu 18 miesięcy.

W przypadku pozostałych 10 pacjentów nie zaobserwowano spadku wyniku MMSE (dla 4 pacjentów okres obserwacji wynosił ponad 10 lat). U 3 pacjentów wynik MMSE wzrósł co najmniej o 5 punktów w okresie obserwacji.

Autorzy publikacji sugerują, że wczesne leczenie za pomocą CDCA, nawet rozpoczęte w wieku dorosłym, może pomóc w zapobieganiu lub ograniczaniu pogorszenia funkcji poznawczych pacjentów z CTX.

Bezpieczeństwo

Badanie RESTORE (wg clinicaltrials.gov)

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 1 pacjenta w grupie PLC (dot. zaburzenia chodu, populacja dorosłych).

Pozostałe zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 13/13 (100,00%) pacjentów dorosłych w grupie CDCA, 13/13 (100,00%) pacjentów dorosłych w grupie PLC, 5/5 (100,00%) pacjentów pediatrycznych.

W grupie dorosłych CDCA raportowano (w każdym przypadku u 1/13 pacjentów) m.in.: dyspepsja, zmęczenie, nieprawidłowy elektroencefalogram, ból głowy, drżenie, ataksja, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia uwagi, dysuria, nadciśnienie.

W grupie dorosłych PLC odnotowano m.in.: biegunka (1/13 pacjentów), zaparcia (2/13), zmęczenie (1/13), zaburzenia chodu (2/13), zwiększenie stężenia bilirubiny (1/13), nieprawidłowy wynik tandem gait test (1/13), drżenie (1/13), ataksja (1/13).

W populacji pediatrycznej wystąpiła m.in.: biegunka (1/5 pacjentów), zapalenie żołądka i jelit (1/5), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (1/5), zwiększenie aktywności aminotransferaz (1/5), zwiększenie stężenia bilirubiny (1/5), zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (1/5).

Yilmaz 2024

U 3 spośród 12 pacjentów odnotowano wzrost aktywności AST i ALT w trakcie leczenia CDCA. U tych pacjentów zmniejszono dawkę CDCA z 15 mg/kg/dzień do 10 mg/kg/dzień, co spowodowało spadek aktywności AST i ALT.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Wg EDSADRR, ang. *European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports* - Europejska baza danych dotyczących zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) najczęstszymi raportowanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odchylenia w parametrach badań, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Wg WHO: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odchylenia w parametrach badań, zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania. Przy czym dane WHO dotyczą substancji czynnej, a nie produktu leczniczego.

Ograniczenia analizy

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należą:

- w przypadku badania RCT wyniki nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie (metodyka badania oraz wyniki opracowano na podstawie clinicaltrials.gov),
- brak wyników komparatywnych - w badaniu RCT porównywano jedynie leczenie vs. zaprzestanie leczenia,
- ocena skuteczności mierzona głównie surogatowymi punktami końcowymi, w badaniu RCT większość punktów końcowych odnosi się jedynie do parametrów biochemicznych oznaczanych w moczu i osoczu,
- niewielka liczebność populacji w badaniach,
- w większości badań krótki czas obserwacji,
- retrospektywny charakter pozostałych badań włączonych do oceny,
- brak walidacji odnośnie MCID (ang. minimal clinically important differences).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z informacją przedstawioną wraz zleceniem z marca 2024 r., szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 62 tys. zł za opakowanie 250 mg, 100 tabletek.

Oszacowany na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta preparatem Chenodeoxycholic acid Leadiant wynosi 682 000 PLN, a średnia liczba opakowań ww. produktu leczniczego przypadająca na jednego pacjenta wynosi 11 opakowań rocznie.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rekomendacji r. 43/2024 uwzględniając dane:

- MZ przekazane wraz ze zleceniem z marca 2023 r. – w 2023 r. sprowadzono 154 opakowania leku dla 14 pacjentów za łączną kwotę 9,548 mln PLN,
- NFZ za rok 2023 – w 2023 r. zrealizowano łącznie 148 recept dla 17 pacjentów, na kwotę 13,10 mln PLN.

Obserwuje się wzrost liczby pacjentów leczonych CDCA w ramach importu docelowego, co przekłada się na znaczne zwiększenie wydatków płatnika publicznego. Odnosząc się do poprzedniej oceny z 2021 r. należy wskazać, że zgodnie z danymi MZ, liczba pacjentów wzrosła z 5 (koszt refundacji 2 118 200 PLN) w 2020 r. do 14 w 2023 r. (9 548 000 PLN). Aktualnie brak jest danych dotyczących rzeczywistej liczby pacjentów z CTX, dla których lek może być sprowadzany w kolejnych latach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

W ramach aktualizacji nie zidentyfikowano nowych dokumentów wytycznych klinicznych. Przedstawiono dane odnalezione podczas wyszukiwania z kwietnia 2024 r. oraz podsumowanie wytycznych z poprzednich ocen.

Dokument Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2022, poprzednia wersja AWMF 2017) wymienia stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jako jedyną opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo odnaleziono 2 dokumenty, stanowiące wytyczne konsensusu ekspertów klinicznych dotyczące: diagnozowania, leczenia i postępowania z pacjentami z żółtakowością mózgowo-ścięgnistą (Stelten 2021) oraz diagnostyki i leczenia postępujących ataksji (Ataxia UK 2016, zaktualizowane w 2019 r.). Oba dokumenty wskazują kwas chenodeoksycholowy w leczeniu żółtakowości mózgowo-ścięgnistej. Stelten 2021 wskazuje również na możliwość terapii skojarzonej (kwas chenodeoksycholowy w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA) oraz metodę LDL-aferezy.

Jednocześnie wytyczne zidentyfikowane w trakcie poprzednich ocen tj. Global Leukodystrophy Initiative – GLIA 2016 zalecają kwas chenodeoksycholowy oraz inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny), bez doprecyzowania miejsca inhibitorów reduktazy HMG-CoA w ścieżce terapeutycznej (tj. wytyczne nie określają czy inhibitory reduktazy HMG-CoA powinny być stosowane w monoterapii, czy jako leczenie uzupełniające). Wytyczne Orphan Anesthesia 2019 zalecają leczenie CTX kwasem chenodeoksycholowym.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny wskazał, że „CDCA jest jedyną efektywną formą leczenia, która jest ukierunkowana na korektę zaburzeń metabolicznych spowodowanych przez mutacje w genie sprawczym CYP27A1”. Jednocześnie ekspert wskazał, że „jako alternatywę lub terapię dodaną można rozważyć statyny”.

Rekomendacje refundacyjne we wskazaniu żółtakowość mózgowo-ścięgnista

W wyniku wyszukiwania z kwietnia 2024 r. odnaleziono:

- 3 pozytywne rekomendacje (Zorginstituut Nederland 2018, Haute Autorité de Santé 2018 oraz National Health Service England 2019a),
- 2 negatywne rekomendacje (Scottish Medicines Consortium 2019 i All Wales Medicines Strategy Group 2017).

Zorginstituut Nederland w 2018 roku uznał, iż finansowanie ocenianej technologii związane będzie z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego w wysokości około 7,8 mln EUR w pierwszym roku refundacji, a koszt leczenia produktem CDCA Leadiant w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta wyniesie rocznie 153 500 EUR, podczas gdy koszt leczenia lekiem recepturowym wynosi od 20 000

do 25 000 EUR rocznie. W związku z tym, sugerowano rozważenie negocjacji ceny produktu CDCA- Lediand i jej znaczne obniżenie.

Haute Autorité de Santé w 2018 roku stwierdził niską korzyść kliniczną ze stosowania kwasu chenodeoksycholowego w leczeniu ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej. Trzy retrospektywne analizy dokumentacji medycznej pacjentów leczonych kwasem chenodeoksycholowym wykazały zmniejszenie stężenia cholestanolu we krwi, przy sprzecznych wynikach dotyczących objawów klinicznych. Jednakże jest wskazywany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu wrodzonego zaburzenia syntezy pierwotnych kwasów żółciowych spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej u dorosłych i niemowląt od pierwszego miesiąca życia.

Na podstawie przeglądu dowodów klinicznych przeprowadzonego przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Health Service (England) zaleca stosowanie kwasu cholowego i kwasu chenodeoksycholowego w monoterapii i w terapii skojarzonej.

All Wales Medicines Strategy Group w 2017 roku i Scottish Medicines Consortium w 2019 roku nie rekomendowały refundacji leku Chenodeoxycholic acid Lediand ze względu na trwającą ocenę NICE oraz ze względu na fakt, iż podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, nie przedłożył informacji dotyczących tego produktu w tym ocenianym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 28.11.2024 r. (znak pisma: PLD.45340.394.2024.5.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Chenodeoxycholic acid Lediand (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 144/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic Acid Lediand (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic Acid Lediand (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta.
2. Raport nr WS.4211.12.2024 Chenodeoxycholic Acid Lediand (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Aneks do opracowań nr: OT.4211.6.2021, WS.4211.7.2024. Data ukończenia: 09.12.2024 r.